

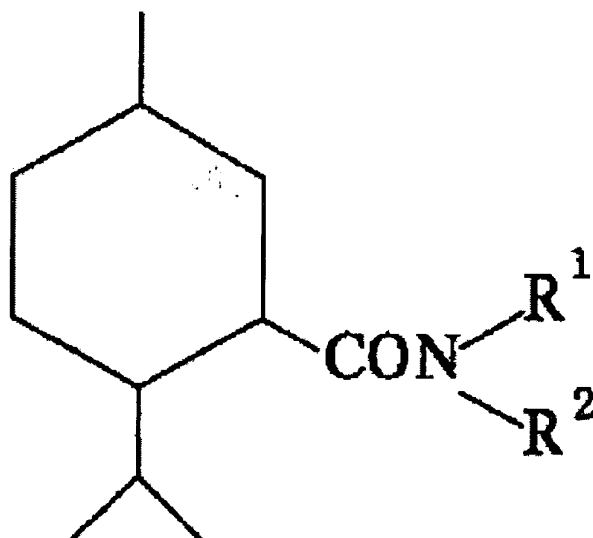
PERCUTANEOUS ABSORBEFACIENT AND PERCUTANEOUS ABSORPTION-TYPE PREPARATION

Patent number: JP2001058961
Publication date: 2001-03-06
Inventor: MUTA KAZUNORI; HITANI SATOYUKI; ODA HIDESHI
Applicant: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- **international:** A61K47/16; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/70
- **europaean:**
Application number: JP19990232521 19990819
Priority number(s): JP19990232521 19990819

Report a data error here

Abstract of JP2001058961

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a percutaneous absorbefacient capable of quickly transmitting a desired pharmaceutically active substance through the whole body, and having excellent percutaneous absorbefacient activity, safety and usability by compounding N-mono- or N-di-substituted p-menthane-3-carboxamide. **SOLUTION:** This percutaneous absorbefacient comprises an N-mono- or N-di-substituted p-menthane-3-carboxamide such as N-methyl-p-menthane-3-carboxamide expressed by the formula [R1 is H or a (substituted) lower alkyl; R2 is a (substituted) lower alkyl]. It is preferable to prepare the percutaneous absorption-type preparation by compounding a pharmaceutically active component such as prednisolone or dexamethasone, and the percutaneous absorbefacient preferably in an amount of 0.1-20 wt.%, more preferably 0.5-10 wt.%. Further, the preparation form is preferably an ointment, cream, poultice or the like.



BEST AVAILABLE COPY

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-58961

(P2001-58961A)

(43) 公開日 平成13年3月6日(2001.3.6)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テームコード(参考)

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/16

4 C 0 7 6

9/06

9/06

9/08

9/08

9/70

3 0 1

9/70

3 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号

特願平11-232521

(22) 出願日

平成11年8月19日(1999.8.19)

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 牟田 一則

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内

(72) 発明者 日溪 智行

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内

(74) 代理人 100102668

弁理士 佐伯 憲生

最終頁に続く

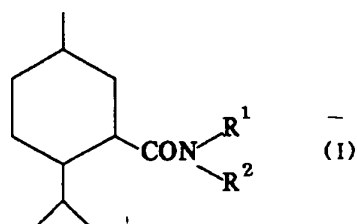
(54) 【発明の名称】 経皮吸収促進剤及び経皮吸収型製剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、経皮吸収型製剤における上記した問題点に着目してなされたものであり、経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用性の高い経皮吸収促進剤、並びに、このものを配合した経皮吸収型製剤を提供するものである。

【解決手段】 本発明は、N-モノ又はジ置換-p-メントナン-3-カルボキシアミドからなる経皮吸収促進剤に関する。より詳細には、本発明は、一般式(1)、

【化2】



(式中、R¹ は水素、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、R² は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。) で表される N-置換-p-メントナン-

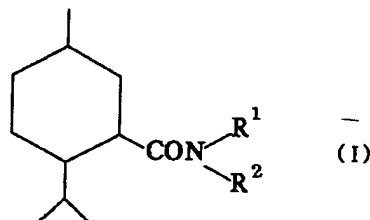
3-カルボキシアミドからなる経皮吸収促進剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドからなる経皮吸収促進剤。

【請求項2】 N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドが、一般式 (I)

【化1】



(式中、R¹ は水素、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、R² は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。) で表されるN-置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドである請求項1に記載の経皮吸収促進剤。

【請求項3】 一般式 (I) 中のR¹、R² における置換基を有してもよい低級アルキル基が、ヒドロキシ低級アルキル基である請求項1又は2に記載の経皮吸収促進剤。

【請求項4】 薬効成分、及び請求項1～3のいずれかに記載の経皮吸収促進剤を含有してなる経皮吸収型製剤。

【請求項5】 経皮吸収促進剤が、経皮吸収型製剤の全量中の0.1～20重量%である請求項4に記載の経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、薬効成分を経皮投与するための経皮吸収促進剤及び当該経皮吸収促進剤を含有してなる経皮吸収型製剤に関する。さらに詳しくは、経皮吸収性及び安全性ともに優れ、所望の薬理活性物質を局所部位、あるいは循環系を通して全身に速やかに送達させ、各種疾患の治療に有効な経皮吸収促進剤及び経皮吸収型製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、医薬品の投与方法として、皮膚を通して全身に所望の薬物を送達させ、長時間にわたって治療効果を発現しうる経皮治療システム(TTS)が開発され、狭心症治療用のニトログリセリンや硝酸イソソルビド、高血圧治療用のクロニジン、更年期障害治療用のエストラジオールなどが既に実用化されている。しかしながら、薬物の経皮投与法は、経口や注射による投与方法に比べて薬効成分の吸収が著しく低いという欠点があり、特に薬効成分が水溶性である場合にはそれが顕著である。そのため皮膚からの薬物吸収のバリアーである角質層に作用し、皮膚のバリアー性を低下させて経皮吸収性を向上させる経皮吸収促進剤の開発が盛んになされて

いる。

【0003】このような経皮吸収促進剤として、例えばこれまでに、米国特許第3,551,554号ではジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン溶媒の開示がされている。特開昭51-32724号公報、特開昭52-83914号公報では、陰イオン性/または両性界面活性剤の開示がされている。特開昭52-1035号公報では、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(AZONE)の開示がされている。また、テルペン化合物として特開平2-193932号公報では、1-カルボン、メントン、ピペリトン等のテルペンケトンが、特開平2-207024号公報ではd-リモネンが開示されている。その他、グリコール類、オレイン酸などの脂肪酸、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテートなどの脂肪酸エステル類等が報告されている。しかしながら、これらの吸収促進剤は、経皮吸収促進効果、皮膚刺激等の安全性、強烈な臭い等の使用性の3点から十分なものとはいえず、安全で、使用性に優れ、かつ効果の高い経皮吸収促進剤の開発が望まれていた。

【0004】一方、N-置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドは、p-メンタンの誘導体であり、冷感作用を有する物質や清涼化剤として知られている。例えば、特開昭47-16648号公報には冷感作用を有する物質として記載され、また特開平8-283147号公報には清涼化剤として記載されている。

【0005】

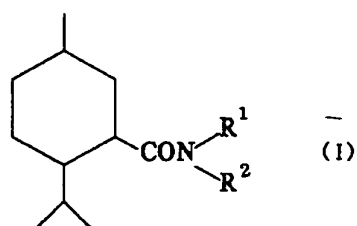
【発明が解決しようとする課題】本発明は、経皮吸収型製剤における上記した問題点に着目してなされたものであり、経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用性の高い経皮吸収促進剤、並びに、このものを配合した経皮吸収型製剤を提供するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の優れた特徴を有する経皮吸収促進剤を開発すべく鋭意研究を行った結果、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドが薬物の経皮吸収を著しく促進させるということを見いだした。本発明の経皮吸収促進剤であるN-置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドは公知の物質であるが、この物質の顕著な経皮吸収促進作用を見出した例はなく、ましてやこの物質を経皮吸収促進剤として薬効成分を経皮吸収させるという試みは、本発明者等が初めてなし得たことであり、全くの新たな知見である。

【0007】即ち、本発明は、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドからなる経皮吸収促進剤に関する。より詳細には、本発明は、一般式 (I)、

【化2】



(式中、 R^1 は水素、又は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 R^2 は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。) で表されるN-置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドからなる経皮吸収促進剤に関する。

【0008】また、本発明は、薬効成分と前記したN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドからなる経皮吸収促進剤を含有してなる経皮吸収型製剤に関する。より詳細にはN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミド類が、前記一般式 (I) で表されるN-置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドである経皮吸収型製剤に関する。

【0009】本発明のN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドのN-置換基としては、経皮吸収作用を阻害しないものであれば、特に制限はなく種々の置換又は非置換の炭化水素基が挙げられる。炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラールキル基などが挙げられる。好ましいN-置換基としては一般式 (I) で示される置換又は非置換の低級アルキル基が挙げられる。本発明の一般式 (I) の置換基 R^1 又は R^2 における低級アルキル基としては、炭素数1~10、好ましくは1~6より好ましくは1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基が好ましい。低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基などが挙げられる。これらの炭化水素基や低級アルキル基は、置換基を有してもよく好ましい置換基としては、水酸基、前記した低級アルキル基からなる低級アルコキシ基などが挙げられる。置換基を有する低級アルキル基としては、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、2-ヒドロキシ-n-プロピル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基などが挙げられる。

【0010】本発明に用いられる好ましいN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドとしては、例えばN-メチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド、N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド、N-(2-ヒドロキシエチル)-p-メンタン-3-カルボキシアミド、N、N-ジメチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらのN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドは、2種以上を組み合わせ使用することもできる。なお、p-メンタ

ンは通常はトランス体であるが、これに限定されるものではない。

【0011】本発明の経皮吸収型製剤において用いられる薬効成分としては、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドと併用することにより経皮吸収促進作用がみられるものであれば特に制限はなく、従来公知の薬物の中から適宜選択して用いることができる。このような薬効成分としては、例えばアレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸クロベタゾン、コハク酸アレドニゾロン等のステロイド系抗炎症剤、インドメタシン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、ケトロラク、フルビプロフェン、フェルピナク、スプロフェン、プラノプロフェン、チアプロフェン、ロキソプロフェン等の非ステロイド系抗炎症剤およびそのエステル誘導体、トラニラスト、アゼラスチン、ケチフェン、イブジラスト、オキサトミド、エメダスチン等の抗アレルギー剤、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、プロメタジン、トリベレナミン等の抗ヒスタミン剤、クロルプロマジン、ニトラゼパム、ジアゼパム、フェノバルビタール、レセルピン等の中枢神経作用薬、インシュリン、テストステロン、ノルエチステロン、メチルテストステロン、プロゲステロン、エストラジオール等のホルモン剤、クロニジン、レセルピン、硫酸グアナチジン等の抗高血圧症剤、ジギトキシン、ジギキシン等の強心剤、塩酸プロプラノロール、塩酸プロカイナムイド、アジマリン、ピンドロール、塩酸ツロブテロール等の抗不整脈用剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、塩酸ババペリン、ニフェジピン等の冠血管拡張剤、リドカイン、ベンゾカイン、塩酸プロカイン、テトラカイン等の局所麻酔剤、モルヒネ、アスピリン、コデイン、アセトアニリド、アミノピリン等の鎮痛剤、エペリゾン、チザニジン、トルペリゾン、イナベリゾン、メシル酸アリジノール等の骨格筋弛緩剤、アセトフェニルアミン、ニトロフラゾン、ペンタマイシン、ナフチオメート、ミコナゾール、オモコナゾール、クロトリマゾール、塩酸ブテナフィン、ビフォナゾール等の抗真菌剤、5-フルオロウラシル、ブスルファン、アクチノマイシン、アレオマイシン、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍剤、塩酸テロリジン、塩酸オキシブチニン等の排尿障害剤、ニトラゼパム、メプロバメート等の抗てんかん剤、クロルゾキサゾン、レボドパ等の抗パーキンソン病剤、ニコチン等の禁煙補助剤、さらにはビタミン類、プロスタグランジン類等が挙げられるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

【0012】本発明の経皮吸収型製剤におけるN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドの含有量は、製剤の全量に対し、0.1~20重量%の範囲で、より好ましくは0.5~10重量%の範囲で用いら

れる。この量が0.1重量%未満では経皮吸収促進効果が十分に発揮されず、20重量%を超えるとその量の割には効果の向上は認められないうえ、安定な製剤が得られないこともある。本発明の経皮吸収型製剤の剤型としては、従来外用剤として使用されている剤型、例えば軟膏、クリーム、ゲル、ゲル状クリーム、ローション、スプレー、パップ剤、テープ、リザーバー型パッチなど、任意の剤型の外用剤として使用することができる。

【0013】本発明の経皮吸収型製剤は、製剤中に経皮吸収促進剤としてN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドを適量配合させることにより、通常の方法で製造することができる。また、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドと基剤との溶解性が思わしくない場合には溶解性を改善するために適宜溶媒を使用することもできる。次に、本発明の経皮吸収製剤をパップ剤又はテープ剤についてより詳細に説明する。例えば、パップ剤としては、その基剤として、経時安定性、放出性、経皮吸収性、皮膚安全性を考慮して水溶性高分子、多価アルコールと水を配合してなる親水性基剤とするのが好ましい。

【0014】この親水性基剤に用いられる水溶性高分子として、ゼラチン、カゼイン、プルラン、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、可溶性デンプン、カルボキシデンプン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルエーテル、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルアセトアミドとアクリル酸および/またはアクリル酸塩共重合体等から1種または2種以上のものが適宜選ばれる。この場合、水溶性高分子の配合量は製剤全体の1~30重量%、好ましくは1~20重量%、より好ましくは1~15重量%である。1重量%より少ないと粘度が低くなり保型性が保てず、30重量%より多いと粘度が高くなり、練合時や塗工時の作業性が低下する。

【0015】多価アルコールとしては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ソルビトール等から1種または必要に応じて2種以上のものが適宜に選ばれ、その配合量は5~90重量%、好ましくは10~70重量%、より好ましくは20~60重量%である。5重量%より少ないと保湿効果が不足し、90重量%より多いと水溶性高分子の溶解性に影響を及ぼす。水の配合量は10~90重量%、好ましくは20~80重

量%であり、水溶性高分子を溶解させ、増粘性、凝集性、保型性を引き出すために必要である。

【0016】さらに、前記必須成分に加えて必要に応じ、架橋剤として多価金属化合物、具体的には水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等が挙げられ、また、他の架橋剤としては分子中に少なくとも2個以上のエポキシ基を有する化合物、具体的にはエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリテトラメチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ソルビタンポリグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンポリグリシジルエーテル、ペンタエリスリトールポリグリシジルエーテル、レゾルシンジグリシジルエーテル、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、1,6-ヘキサンジオールジグリシジルエーテル等が挙げられ、これらの架橋剤を1種または2種以上を好適に適宜配合され得る。

【0017】また、その他にカオリン、酸化亜鉛、二酸化チタン、タルク、ベントナイト、合成ケイ酸アルミニウム等の充填剤、チモール、メチルパラベン、エチルパラベン等の防腐剤、アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル、ビタミンE、ビタミンE酢酸エステル、エデト酸二ナトリウム等の抗酸化剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-アミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、サリチル酸フェニル等の紫外線吸収剤、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の乳化剤からなる成分を1種または2種以上適宜配合してもさしつかえない。

【0018】このパップ剤の支持体としては、薬効成分の放出に影響がない素材を選定することが重要である。つまり、薬効成分との相互作用、吸着がない支持体が必要である。例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等のフィルムまたはシート、あるいはこれらの多孔体、発泡体、布、不織布さらにはフィルムまたはシートと多孔体、発泡体、布、不織布とのラミネート品等より選択される。また、剥離被覆物はポリエチレン、ポリプロピレ

ン、ポリエステルまたはこれらをシリコンで離型処理したものや剥離紙等を用いることができる。

【0019】次に、このパップ剤の製造方法についてより詳細に説明する。本発明の吸収促進剤を含有するパップ剤は、公知の製造方法に準じて容易に製造できるものである。例えば、水溶性高分子を多価アルコール、水に混合、分散、溶解し、均一な練合物とし、必要に応じて安定化剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、乳化剤、防腐剤、抗菌剤等を加える。次いで薬効成分及びN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドを加え、均一に分散させて支持体に直接展延するか、もしくは一旦剥離処理の施されている紙あるいはフィルムに展延し、その後使用する支持体に圧着転写して製造することもできる。なお、前記製造法における各基剤、薬効成分またはその他の成分を配合する順序は、その一例を述べたにすぎず、この配合順序に限定されるものではない。

【0020】テープ剤としては、その粘着性基剤として、皮膚安全性、薬効成分放出性、皮膚への付着性等を考慮して公知のものより適宜選択できる。好ましい粘着剤としては、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤等が例示される。アクリル系粘着剤としては、特に、アルキル基の炭素数4~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体、あるいは上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体为好適に用いられる。

【0021】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体などが例示される。

【0022】シリコン系粘着としては、ポリオルガノシロキサン、ポリジメチルシロキサンを主成分とするものが使用される。粘着付与剤としては、ロジン系のものとしてロジンおよび水添、不均化、重合、エステル化されたロジン誘導体： α -ピネン、 β -ピネンなどのテルペン樹脂；テルペン-フェノール樹脂；脂肪族系、芳香族系、脂環族系、共重合系の石油樹脂さらにアルキルフェニル樹脂；キシレン樹脂などが例示される。

【0023】軟化剤はベースポリマーを可塑化、軟化させ、皮膚への適度な付着性を維持させるものである。この軟化剤としては、ポリブテン、ポリイソブチレン、流動パラフィン、イソプロピルミリスチレート等の高級脂肪酸エステル類、シリコンオイルやアーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシック油、ラッカセイ油等の植物油が例示される。

【0024】テープ剤の場合には、支持体として薬効成分の放出に影響を与えないものが望ましく、伸縮性及び非伸縮性のものが用いられる。例えば、合成樹脂膜とし

てポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等のフィルムまたはシートあるいはこれらの積層体、多孔質膜、発泡体、紙、布及び不織布等より選択される。このテープ剤は、従来公知の製造法に準じて容易に製造できるものであり、例えば、合成ゴム系のテープの場合、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い、120~160℃で粘着性基剤と軟化剤および粘着付与剤を加熱混合し、ついで薬効成分とN-置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドを添加混合し直接ポリプロピレンまたはポリエステルフィルムに展延するか、あるいは一旦、離型処理のほどこされた紙、もしくはフィルムに展延した後所望の支持体を覆い、圧着転写させてもよい。

【0025】アクリル系テープの場合、粘着基剤、薬物及び吸収促進剤、さらに必要に応じて配合剤を適度な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み30~200 μ mの貼付層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた貼付層を支持体に密着させてもよい。この製造法に用いられる溶剤は、粘着基剤、薬物等の配合成分の全てに相溶性のある有機溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、及びキシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類並びに四塩化炭素、クロロホルム及び塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

【0026】次に、その他の経皮吸収剤である軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、リザーバー型パッチ、リニメント剤、エアゾール剤の配合処方について簡単に説明する。軟膏剤は、薬効成分とN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドに加えて、ミリスチン酸等の高級脂肪酸またはそのエステル、鯨ロウ等のロウ類、ポリオキシエチレン等の界面活性剤、親水ワセリン等の炭化水素類を少なくとも配合するものである。この軟膏剤の製剤処方、例えば高級脂肪酸またはそのエステル5~15重量%、界面活性剤1~10重量%、薬効成分0.5~10重量%、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミド0.1~20重量%を室温または加温下で混合し、ロウ類4~10重量%、炭化水素50~90重量%を加え加温または加熱融解し、50~100℃に保ち、全成分が透明溶解液になった後、ホモミキサーで均一に混和する。その後、攪拌しながら室温まで下げることによって軟膏剤とするものである。

【0027】ゲル剤は、薬効成分とN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドに加えて、エタノール等の低級アルコール、水、カルボキシビニル重合体等のゲル化剤、トリエタノールアミン等の中和剤を少なくとも配合してなるものである。このゲル剤の製剤処

方は、例えば水55重量%以下にゲル化剤0.5～5重量%を加えて膨張させる。一方、薬効成分0.5～10重量%とN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミド0.1～20重量%をグリコール類40重量%以下と低級アルコール60重量%以下の混合物に溶解する。これら両者を混合し、更に中和剤を加えてpH4～7となるように調整し、ゲル化剤が得られる。

【0028】クリーム剤は、薬効成分とN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドに加えて、ミリスチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、水、流動パラフィン等の炭化水素類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤を少なくとも配合してなる。このクリーム剤の配合処方は、上記した薬効成分、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミド、高級脂肪酸エステル、水、炭化水素類、乳化剤を適量加え混合、攪拌することにより得られる。

【0029】ゲル状クリーム剤は、ゲル剤とクリーム剤の中間の性質を有するものであり、上記したクリーム剤の各成分に加えて、カルボキシビニル重合体等のゲル化剤とジイソプロパノールアミン等の中和剤を配合し、pH4～8、好ましくは5～6.5に調整することにより得られる。このゲル状クリーム剤の配合処方は、例えば薬効成分0.5～10重量%とN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミド0.1～20重量%を高級脂肪酸エステル25重量%以下と低級アルコール40重量%以下の混合物に溶解し、更に乳化剤5重量%以下を加える。一方、水にゲル化剤0.5～5重量%を加えて膨張させる。次に、両者を混合しホモミキサーで均一に乳化させ、乳化後、中和剤を添加し、pHを4～8

実施例1 ローション剤

エタノール：精製水（1：1重量混液）	91.5重量%
プロピレングリコール	5.0重量%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	3.0重量%
インドメタシン	0.5重量%

上記各成分を攪拌混合しインドメタシン含有ローション剤を調製した。

に調整する。

【0030】ローション剤は、薬効成分とN-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドに加えて、エタノール等の低級アルコール、水および/またはグリコール類を少なくとも配合する。このローション剤の配合処方は、上記した薬効成分、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミド、低級アルコール、水および/またはグリコール類を適量加えて混合、攪拌することにより得られる。

【0031】リザーバー型パッチは、(1)裏打ち材層、(2)薬剤貯蔵層、(3)薬剤放出層、(4)感圧接着剤層から少なくともなり、その(2)薬剤貯蔵層が薬効成分、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドに加えて、(a)少なくともグリコール類、低級アルコール、水、水溶性高分子、(b)少なくとも脂肪族アルコールおよび多価アルコール(c)少なくともパラフィン類、シリコン類、のいずれかを配合してなる基剤からなる。

【0032】これらの本発明の経皮吸収型製剤には、本発明の目的を損なわない範囲で、薬理上許容される各種添加剤、例えば安定剤、酸化防止剤、香料、充填剤、あるいは他の経皮吸収促進剤などを添加することができる。

【0033】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0034】

【0035】

実施例2 クリーム剤

流動パラフィン	10.0重量%
中鎖脂肪酸トリグリセライド	5.0重量%
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	3.0重量%
グリセリン	5.0重量%
カルボキシビニルポリマー	1.0重量%
ジイソプロパノールアミン	0.4重量%
パラオキシ安息香酸メチル	0.2重量%
ケトプロフェン	1.0重量%
N-(2-ヒドロキシエチル)-p-メンタン-3-カルボキシアミド	3.0重量%
精製水	残量

上記各成分を攪拌混合しケトプロフェン含有クリーム剤を調製した。

【0036】

実施例3 軟膏剤

白色ワセリン	76.0重量%
モノステアリン酸グリセリン	10.0重量%
牛脂	10.0重量%
シリコーンオイル	1.0重量%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	2.0重量%
フルルビプロフェン	1.0重量%

上記各成分を攪拌混合しフルルビプロフェン含有軟膏剤を調製した。 【0037】

実施例4 ゲル剤

カルボキシビニルポリマー	1.5重量%
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0重量%
エタノール	17.0重量%
精製水	35.3重量%
プロピレングリコール	30.0重量%
炭酸プロピレン	10.0重量%
トリエタノールアミン	0.2重量%
N, N-ジメチル-p-メンタン -3-カルボキシアミド	3.0重量%
インドメタシン	1.0重量%

上記各成分を攪拌混合し、インドメタシン含有ゲル剤を調製した。 【0038】

実施例5 パップ剤

ゼラチン	5.0重量%
ソルビトール	10.0重量%
カルボキシメチルセルロース	3.5重量%
グリセリン	25.0重量%
カオリン	7.0重量%
ポリアクリル酸ソーダ	3.0重量%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	2.0重量%
ジクロフェナクナトリウム	0.5重量%
精製水	44.0重量%

上記各成分を、加熱混合しペーストとしたものを基布上に延展しジクロフェナクナトリウム含有パップ剤を調製した。 【0039】

実施例6 テープ剤

シリコーン粘着剤 (商品名: BIO-PSA X7-2920)	89.0重量% (固形分換算)
N-(2-ヒドロキシエチル)-p-メンタン -3-カルボキシアミド	8.0重量%
クロニジン	3.0重量%

上記各成分を攪拌混合したものを、支持体上に延展し、溶剤を蒸発させ、クロニジン含有テープ剤を調製した。 【0040】

実施例7 テープ剤

アクリル樹脂系溶剤型感圧接着剤 (商品名: NISSETSU PE-300)	77.0重量% (固形分換算)
N, N-ジメチル-p-メンタン -3-カルボキシアミド	15.0重量%
硝酸イソソルビド	8.0重量%

上記各成分を攪拌混合したものを、支持体上に延展し、溶剤を蒸発させ、硝酸イソソルビド含有テープ剤を調製した。 【0041】

実施例8 テープ剤

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックス TR-1107)	21.0重量%
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス)	5.0重量%
ロジンエステル誘導体 (商品名 KE-311)	14.0重量%
流動パラフィン	57.0重量%
N-メチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	2.0重量%
ケトチフェン	1.0重量%

上記各成分を加熱攪拌したものを支持体上に延展し、
チフェン含有テープ剤を調製した。 【0042】

実施例9 テープ剤

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名: カリフレックス TR-1111)	20.0重量%
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス)	12.0重量%
流動パラフィン	30.0重量%
ロジンエステル誘導体 (商品名: フォーラル 105)	30.0重量%
N-(2-ヒドロキシエチル)-p-メンタン -3-カルボキシアミド	7.0重量%
テストステロン	1.0重量%

上記各成分を加熱攪拌したものを支持体上に延展し、
テストステロン含有テープ剤を調製した。 【0043】

実施例10 リザーバー型パッチ

- (1) 裏打ち材層 アルミニウム積層ポリエステルフィルム
(2) 薬剤貯槽層 下記に示すゲル組成物4gを封入した。

塩酸ツロブテロール	3.0重量%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	5.0重量%
ステアリルアルコール	10.0重量%
セチルアルコール	10.0重量%
ベヘニルアルコール	10.0重量%
プロピレングリコール	22.0重量%
1,3-ブチレングリコール	35.0重量%
ラウリルアルコール	5.0重量%

- (3) 薬物放出層 コートラン

- (4) 感圧接着剤層 シリコン系粘着剤 (支持体周辺部)

上記(1)~(4)で、このリザーバー型パッチは構成
され、剥離ライナーを感圧接着剤面にあてがい積層物を
作成した。 【0044】

比較例1 ローション剤

エタノール: 精製水 (1:1 重量混液)	94.5重量%
プロピレングリコール	5.0重量%
インドメタシン	0.5重量%

上記各成分を攪拌混合しインドメタシン含有ローション
剤を調製した。 【0045】

比較例2 ローション剤

エタノール: 精製水 (1:1 重量混液)	94.45重量%
プロピレングリコール	5.0重量%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	0.05重量%
インドメタシン	0.5重量%

上記各成分を攪拌混合しインドメタシン含有ローション
剤を調製した。 【0046】

比較例3 ローション剤

エタノール：精製水（1：1重量混液）	72.5重量%
プロピレングリコール	5.0重量%
N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド	22.0重量%
インドメタシン	0.5重量%

上記各成分を攪拌混合しインドメタシン含有ローション
剤を調製した。 【0047】

比較例4 クリーム剤

流動パラフィン	10.0重量%
中鎖脂肪酸トリグリセライド	5.0重量%
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	3.0重量%
グリセリン	5.0重量%
カルボキシビニルポリマー	1.0重量%
ジイソプロパノールアミン	0.4重量%
パラオキシ安息香酸メチル	0.2重量%
ケトプロフェン	1.0重量%
精製水	残量

上記各成分を攪拌混合しケトプロフェン含有クリーム剤
を調製した。 【0048】

比較例5 テープ剤

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 （商品名：カリフレックス TR-1111）	20.0重量%
ポリイソブチレン（商品名ビスタネックス）	12.0重量%
流動パラフィン	30.0重量%
ロジンエステル誘導体（商品名：フォーラル 105）	30.0重量%
メントン	7.0重量%
テストステロン	1.0重量%

上記各成分を加熱攪拌したものを支持体上に延展しテス
トステロン含有テープ剤を調製した。 【0049】

比較例6 テープ剤

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 （商品名：カリフレックス TR-1112）	20.0重量%
ポリイソブチレン（商品名ビスタネックス）	12.0重量%
流動パラフィン	30.0重量%
ロジンエステル誘導体（商品名：フォーラル 105）	30.0重量%
d-リモネン	7.0重量%
テストステロン	1.0重量%

上記各成分を加熱攪拌したものを支持体上に延展しテス
トステロン含有テープ剤を調製した。

【0050】試験例1 ヘアレスマウス皮膚透過試験
ヘアレスマウスの剥離した皮膚を、0.785cm²の
拡散有効面積を持つ拡散セルに、角質層側がドナー相、
真皮側がレセプター相になるように装着し、実施例1及
び比較例1～比較例3のインドメタシン含有ローション
剤により経皮吸収実験を行った。レセプター相にはPH
7.4のリン酸緩衝溶液5mlをレセプター液として入
れた。4, 8, 24時間後にレセプター液をサンプリン
グし、HPLCによりインドメタシンの透過量を求め
た。結果を図1に示す。図1より、実施例1では比較例
1に比べて顕著に高いインドメタシンの透過を示した。
すなわち、N-エチル-p-メンタン-3-カルボキシ

アミドの高い吸収促進効果が認められた。また、N-エ
チル-p-メンタン-3-カルボキシアミドを0.1%
未満配合した比較例2、20%を超えて配合した比較例
3ではいずれも実施例1と比較してその透過量は少なか
った。

【0051】試験例2 ラット血中濃度測定
体重160～190gのウイスター系雄ラットの腹部を
除毛し内径10mm、高さ10mmの円筒状ガラスセル
を生体用接着剤にて固定した。次に、実施例2及び比較
例4のケトプロフェン含有クリーム1.0gを適用し、
経時的に頸動脈より採血し、HPLCにより血中濃度を
測定した。結果を図2に示す。図2より明らかなよう
に、N-(2-ヒドロキシエチル)-p-メンタン-3
-カルボキシアミドの入った実施例2では、比較例4に

比べ有意に高いケトプロフェン血中濃度を示した。すなわち、N-(2-ヒドロキシエチル)-p-メンタン-3-カルボキシアミドの吸収促進剤としての有用性を裏づけるものである。

【0052】試験例3 使用性評価(官能試験)

実施例9および比較例6～7のテープ剤について被験者健常男女20名の前腕部に貼付してもらい、支持体側から揮散する貼付時のにおいについて比較検討した。判定方法は、下記の点数で被験者に報告させる方法をとった。各被験者の回答した点数を各々合計し、20人での平均値を表3に示す。

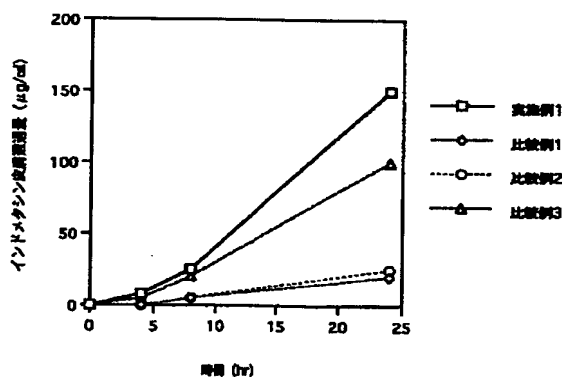
強いにおいを有する 4点
においを有する 3点
かすかににおいを有する 2点
においはない 1点

【0053】

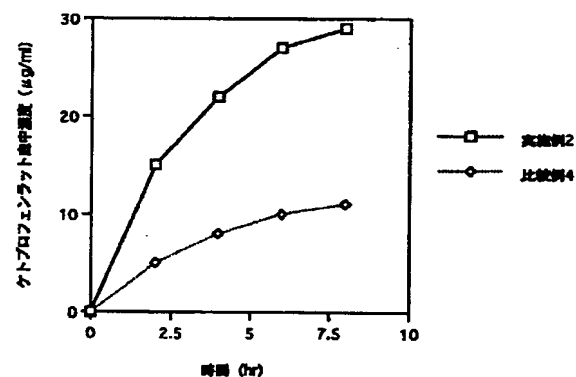
【表1】

	においの強さ(点)
実施例9	1.1
比較例5	3.8
比較例6	3.9

【図1】



【図2】



【0054】表1に示した結果から明らかなように、本発明のN-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミドを含有する実施例9のテープ剤は、比較例のテルペン系化合物に比べほとんど無臭であり、使用性に優れたものであった。

【0055】

【発明の効果】本発明の経皮吸収促進剤及び経皮吸収型製剤は、N-モノ又はジ置換-p-メンタン-3-カルボキシアミドを配合することにより、薬物の経皮吸収を著しく増大させるものである。また、本発明の経皮吸収促進剤及び経皮吸収型製剤は、臭いも少なく、皮膚刺激などの安全性にも優れたものである。すなわち、本発明の経皮吸収促進剤を配合してなる経皮吸収型製剤は、安全で使用性に優れ、かつ所望の薬物を局所部位、あるいは循環系を通して全身に速やかに送達することが可能なため、各種疾患の治療に極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、実施例1で得られたローションでのインドメタシンの透過をヘアレスマウス皮膚透過試験により比較例1～比較例3のローションと比較したものである。

【図2】図2は、実施例2で得られたクリームของラットでのケトプロフェン血中濃度を比較例4のクリームと比較したものである。

フロントページの続き

(72)発明者 小田 英志
佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内

(11) 冊2001-58961 (P2001-59A)

Fターム(参考) 4C076 AA08 AA09 AA17 AA74 AA81
BB31 CC05 CC11 DD09 DD28
DD34 DD38 DD46 DD50 DD52
DD59 EE09 EE24 EE27 EE32
EE42 EE54 FF34

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)